

Aus der Kinderklinik und -Poliklinik der Freien Universität Berlin

(Kaiserin Auguste Victoria Haus)

Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Ein Schilddrüsenfunktionstest im Kindesalter

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Scholla, Rolf

aus Berlin

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550805_0090

Aus der Kinderklinik und -Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Victoria Haus)

Direktor: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

Ein Schilddrüsenfunktionstest im Kindesalter

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

S c h o l l a , Rolf

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hugo G a s t e i g e r

Referent: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

Korreferent: Priv. Doz. Dr. Peter Freyschmidt



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 2.7.64

Gewidmet meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. med. A. Loeschke,
zu seinem 60. Geburtstag.

Die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion im Kindesalter ist oft ein schwieriges Problem. Zwar hat die Einführung der Radioisotopenuntersuchungen uns wesentlich genauere Einblicke in den Funktionszustand der Schilddrüse erlaubt, so daß in der Erwachsenen-Heilkunde diese Untersuchungs-Methoden längst ihren festen Platz erhalten haben. Im Kindesalter bleiben diese Untersuchungs-Methoden jedoch nach der bisherigen Auffassung der meisten Pädiater wegen der Strahlenbelastung nur einigen ausgesuchten Fällen vorbehalten und kommen für Routineuntersuchungen nicht infrage. In der Regel sind wir bei Kindern auf die bisher üblichen klinischen Untersuchungen angewiesen wie Anamnese, Gesamtstatus, Verhaltensweise des Kindes, Bestimmung des Cholesterinspiegels im Serum, Skelettentwicklung, Wachstum, Intelligenz, vegetative Zeichen, EKG, Grundumsatz u.a.m.. Nicht ganz selten kann die Diagnose erst "ex juvantibus" gestellt werden. Hinzugekommen sind seit einigen Jahren als wertvolle Hilfsmittel die Bestimmungen des proteingebundenen Jodids (PEJ) und des Butanol-extrahierten Jodids (BEJ) im Blut, sowie elektrophoretische und chromatographische Bestimmungen. Von der enzymatischen Diagnostik ist möglicherweise in der Zukunft weiteres zu erwarten.

HAMOLSKY teilte nun 1957 eine in-vitro-Methode mit zur indirekten Bestimmung des Gehaltes von Schilddrüsen-Hormon im Blut. Bisher sind u.W. mit dieser Methode größere Untersuchungsreihen nur bei Erwachsenen durchgeführt und Normalwerte ermittelt worden. Lediglich aus dem amerikanischen Schrifttum sind einzelne Untersuchungen bei Kindern veröffentlicht worden. Es wurden deshalb an einem größeren Patientengut die Verwertbarkeit der Methode überprüft, Normalwerte für das Kindesalter ermittelt und pathologische Funktionszustände untersucht; über die Ergebnisse wird hier berichtet.

Der Methode liegt folgender Gedanke zugrunde: Im Blutplasma ist eine unbekannte Menge Trijodthyronin (T_3), das etwa 10 % des wirksamen Schilddrüsenhormons ausmacht, vorhanden. Einer bestimmten Menge Blut

setzt man nun in vitro eine bekannte Menge radioaktives Trijodthyronin (T_3) in so reichlichem Überschuß zu, daß die Sättigungsgrenze des Thyro- und Trijodthyroninbindenden Proteins (TBP) in jedem Falle überschritten wird. Wie durch frühere Untersuchungen gezeigt werden konnte (CRISPELL u. Mitarbeiter), wandert dann das im Plasma nicht mehr gebundene T_3 in die Erythrozyten ab. Trennt man nach einer bestimmten Zeit Plasma und Erythrozyten voneinander und mißt die Radioaktivität beider Fraktionen, so kann man eine relative Maßzahl für den ursprünglichen T_3 -Spiegel im Plasma finden, je nachdem, ob viel oder wenig aktives T_3 von den Erythrozyten absorbiert worden ist. Eine Einschränkung der Verwertbarkeit der Methode liegt jedoch darin, daß eine Veränderung der Bluteiweißfraktionen auch die Bindungskapazität beeinflusst, d.h. bei Erkrankungen, die mit einer Verschiebung der Plasmaproteine einhergehen, ändern sich auch die Bindungsverhältnisse und damit die T_3 -Absorption durch die Erythrozyten. Auch eine Reihe von Medikamenten können die Bindungskapazität stören. Man kann also mit dem unten beschriebenen Test nicht ohne weiteres auf den Funktionszustand der Schilddrüse schließen, zumal es auch Hormonverwertungsstörungen, vorwiegend enzymatischer Art gibt, die wir noch nicht sicher erfassen können. Wie aber unsere Untersuchungen zeigen, stellt diese Methode trotzdem ein brauchbares Hilfsmittel für die Schilddrüsendiagnostik dar.

Die in unseren Untersuchungen angewandte Methode folgt im wesentlichen der von HAMOLSKY angegebenen und wird unten genauer beschrieben. Den gefundenen Normalwerten werden Gruppen verschiedener Erkrankungen bzw. Zustände gegenübergestellt.

Beschreibung der Methode:

Ca. 10 ml Blut (zur Doppelbestimmung) werden zur Ungerinnbarmachung in etwa 0,1 ml gesättigter, d.h. etwa 40%iger Oxalsäure-Lösung aufgefangen, möglichst in den nächsten Stunden verarbeitet oder im Kühlschrank 1-2 Tage aufbewahrt. HAMOLSKY et al. geben zwar an, daß das Blut bis zu etwa 7 Tagen aufgehoben werden kann, jedoch ergaben sich bei uns bei entsprechenden Versuchen nach dem 3. Tag Abweichungen in den Meßergebnissen, die es ratsam erscheinen lassen, das Blut möglichst bald zu verarbeiten. Von diesem Blut werden zur Doppelbestimmung zweimal 3,0 ml Blut in ein kleines Kölbchen gegeben. Wichtig ist, wie bei allen Labormethoden mit kleineren Mengen, exakt zu pipettieren. Zu jeder Blutprobe werden nun mit geeichter Pipette 0,1 ml Jod-¹³¹I-markiertes Trijodthyronin (wir verwendeten J-131 Thybon der Fa. HOECHST) zugegeben.

Die von uns verwandte Thybon-Lösung (L-Trijodthyronin) war nach Angaben der Firma pyrogenfrei in Propylenglykol mit H_2O 1:1 geliefert worden mit einem Thybongehalt von 2 %. Das gelieferte Radiothybon wurde zu einer Stammlösung von einer Konzentration von $0,001 \text{ mcg}/0,1 \text{ ml}$ verdünnt und zur lfd. Verwendung im Kühlschrank bei $+ 4^\circ$ aufbewahrt. Obwohl die Halbwertszeit des markierten Jod nur 8 Tage beträgt, zeigten die Bestimmungen, daß etwa 4 Wochen lang exakte Ergebnisse zu erhalten sind und erst in der 6. Woche die Impulszahlen so niedrig liegen, daß die Fehlerbreite zu groß wird. Wie Vorversuche ergaben, verkleinerte die Verwendung konzentrierterer Stammlösungen die Fehlerbreite nicht, da zwar die Impulszahlen höher sind, aber die zugesetzte T.-Menge unverhältnismäßig groß wird. - Zur Inkubation wird das Külbchen dann zwei Stunden lang bei $+ 37^\circ C$ geschüttelt. Von dem Blut wird $1,0 \text{ ml}$ in ein Meßröhrchen abpipettiert und mit Aqua dest., nach Bestimmung der Nullwerte, auf $5,0 \text{ ml}$ aufgefüllt. Von diesem Gesamtblut wird der Meßwert bestimmt. Wir verwandten dazu den Bohrloch-Scintillationszähler der Firma Tracerlab, Boston. Ein weiterer ml des inkubierten Blutes wird ebenfalls in einem Meßröhrchen mit $4,0 \text{ ml}$ isotonischer Kochsalzlösung versetzt, dann 5 min. lang mit $3000 \text{ Umdrehungen/min.}$ zentrifugiert und das überstehende Plasma abpipettiert. Insgesamt werden die Erythrozyten einmal gewaschen, dann in Aqua dest. hämolysiert und aufgefüllt ebenfalls bis $5,0 \text{ ml}$ zur Messung im Scintillationszähler. Ferner wird der Hämatokritwert des Blutes ermittelt, der nach der üblichen Methode (50 min. mit 3000 Umdrehungen) bestimmt wurde. Um eine auf 100 bezügliche Verleichszahl zu erhalten, erfolgt die Berechnung nach folgender Formel:

$$\% \text{-Aufnahme} = \frac{\text{Nettoimpulse d. Ery} \times 100}{\text{Nettoimpulse d. Gesamtblutes}}$$

$$\% \text{-Aufn.}/100 = \frac{\% \text{-Aufnahme} \times 100}{\text{corr. Haematokrit}}$$

Zur methodischen Überprüfung der Hämatokritbestimmungen wurden in 18 Fällen Mehrfachbestimmungen durchgeführt, die in der Poissonverteilung einen vernachlässigbaren kleinen Bestimmungsfehler mit einem Mittelwert von $3,15 \%$ ergab.

Die statistischen Berechnungen wurden mit folgenden Formeln durchgeführt:

$$\text{Mittelwert: } \bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

$$\text{Streuung: } s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}$$

$$\text{Standardabweichung: } s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

Mittelwertstreuung:
$$s_{\frac{2}{x}} = \frac{s^2}{N}$$

Standardabweichung
des Mittelwertes:
$$s_{\frac{2}{x}} = \sqrt{\frac{s^2}{N}}$$

Standardabweichung
der Mittelwert-
differenz:
$$s_D = \sqrt{s_{\frac{2}{x}} + s_{\frac{2}{x}}}$$

Die Wahrscheinlichkeit P wurde mit t und n den Wissenschaftlichen Tabellen Geigy (1955) entnommen. Eine Signifikanz wurde nur angenommen bei P 0,01. Bei der Berechnung der Mittelwerte der verschiedenen Gruppen wurden einzelne Werte durch Anwendung des Chauvenet'schen Kriteriums ausgesondert.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden fast 600 Bestimmungen durchgeführt bei 172 Kindern aller Altersstufen vom Neugeborenen bis in das Pubertätsalter und von unterschiedlichen klinischen Diagnosen als zunächst wahlloses Kollektiv. Ferner wurden Versuchsreihen mit Blut gesunder Blutspender und einer Reihe Erwachsener zur Überprüfung der Methodik und der Ergebnisse durchgeführt, die teilweise mit anderen Untersuchungsergebnissen (Radiojodtest, etc.) verglichen werden konnten. In dieser Serie konnte auch bei 6 Patienten mit klinisch eindeutiger Schilddrüsenfunktionsstörung die T_3 -Aufnahme bestimmt werden. Dabei ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung, die die Zuverlässigkeit der Methode bestätigte.

Hierunter waren zwei unbehandelte Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion, deren T_3 -Werte mit 6,44 % und 8,71 % weit im hypothyreoten Bereich lagen. Bei einem, aber offenbar noch nicht kompensierten Patienten mit einer Hypothyreose (Grundumsatz - 11%, Serumcholesterinspiegel 217 mg%, verlangsamtes Verhalten, trockene Haut) wurde die T_3 -Aufnahme mit 10,4 % bestimmt. Fünf weitere Patienten mit einer Hypothyreose, die bei einer langjährigen Substitutionstherapie jetzt klinisch unauffällig waren, hatten sämtlich Werte, die im eu- bzw. hyperthyreoten Bereich (13% - 24%) lagen. Die Aufteilung in verschiedene Gruppen ergab sich bei der Auswertung des Kollektivs und erfolgte ausschließlich nach klinischen Gesichtspunkten, wobei alle vorliegenden Untersuchungsbefunde einschl. der Anamnese ausgewertet wurden. Kinder mit klinisch nicht zweifelsfrei einzuordnenden Erkrankungen blieben bei der Auswertung unberücksichtigt. Ebenso wurden Bestimmungen, die labortechnisch möglicherweise nicht einwandfrei verlaufen waren, weggelassen, so daß das bereinigte Zahlenmaterial insgesamt 159 Kinder umfaßt.

Der Normalbereich für euthyreote Kinder liegt bei einem Mittelwert von 13,7 % T_3 -Aufnahme durch Festlegung des Bereiches

Mittelwert $\pm$ Standardabweichung ($s = \pm 2,38$) abgerundet zwischen 11,00 % und 15,8 %.

HAMOLSKY fand bei 2900 Untersuchungen bei erwachsenen Frauen einen Mittelwert von 13,9 % (11,0 - 17,0 %) und für erwachsene Männer einen Mittelwert von 15,2 % (11,8 - 19 %).

An die von uns bestimmten Grenzen des Normalbereiches schließen sich nach unten die hypothyreoten und nach oben die hyperthyreoten Bereiche an. Da es sich um ein wahlloses Kollektiv handelt mit sehr unterschiedlicher klinischer Beurteilung, war es zu erwarten, daß sowohl Über-, als auch Unterfunktionen erfaßt wurden.

Die 1. Gruppe umfaßt sog. euthyreote "Normalfälle". Das Ergebnis wurde an 50 Kindern gewonnen, die sorgfältig als "klinisch gesund und unauffällig" eingestuft werden konnten, wobei auch die Eutrophie des Kindes berücksichtigt wurde. Die Bestimmungen ergaben einen Mittelwert von 13,37 % Trijodthyronin-Aufnahme der Erythrozyten bezogen auf 100 % Haematokritwert. Wie der Übersichtstabelle zu entnehmen ist, beträgt die Standardabweichung des Mittelwertes (s_x) $\pm 0,34$. Der euthyreote Normalbereich für das Kindesalter, gerechnet vom 2. Trimenon an bis zum 12. Lebensjahr, liegt zwischen 11,0 % und 15,8 % T_3 -Aufnahme. Eine Unterscheidung nach Altersgruppen oder nach Geschlechtern ist wegen der geringen Zahl nicht berechenbar. Es scheint allerdings so, als wenn die Alters- und Geschlechtsverteilung nach der Säuglingsperiode gewisse Differenzen ergibt.

Gruppe 2. Diese Gruppe umfaßt klinisch an sich gesunde Kinder, die jedoch aus der Gruppe der sog. Normalfälle ausgeklammert wurden, da sich hierunter Kinder befinden, die z.B. eine mäßige Alopecie, eine ausgeheilte Hepatitis, rezidiv. inapparente Polymikroadenien und andere Besonderheiten auch anamnestischer Art aufwiesen. Diese Kinder können als bedingte Normalfälle angesehen werden, da diese Kinder zwar im Rahmen klinischer Untersuchungsmethoden (Eiweißlabilitätsproben, Blutbild etc.) keine Normabweichungen zeigten, aber auf Grund der Vorgeschichte eine Änderung der Bindungskapazität der Serumproteine nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Die Bestimmungen umfassen 14 Kinder. Der Mittelwert beträgt 13,11 % T_3 -Aufnahme, bei einer Standardabweichung des Mittelwertes von $\pm 1,01$. D. h., auch diese Werte "bedingt gesunder Kinder" zeigen kaum eine Abweichung von den sonst anamnestisch und klinisch völlig unauffälligen Kindern.

Gruppe 3. In dieser Gruppe sind s c h w e r e r e a k u t e I n f e k t e zusammengefaßt. Die Ergebnisse wurden gewonnen an 11 Kindern und ergaben einen Mittelwert von 17,05 % bei einer Standardabweichung des Mittelwertes von $\pm 1,08$.

Es handelte sich hierbei um Kinder mit hochfieberhaften Pneumonien, akuter Dyspepsie mit Dehydratation, Meningitis, Infektkrampf, Scharlach und hochfieberhaften Infekten anderer Genese.

Der gefundene Mittelwert des Testes ergab in dieser Gruppe einen Wert, der statistisch signifikant im h y p e r t h y r e o t e n Bereich liegt. Nicht zu entscheiden ist die Frage, ob die erhöhte T_3 -Absorption durch die Erythrozyten bedingt ist durch die veränderte Bindungskapazität der Plasmaproteine, die wir bei schweren Infekten immer zu erwarten haben, oder aber, ob es wirklich zu einer Mehrausschüttung von Schilddrüsenhormon in die Blutbahn im Sinne eines allgemeinen Stress kommt.

Gruppe 4. Diese Gruppe umfaßt a b k l i n g e n d e I n f e k t e , d.h. Kinder, die nicht besonders ernste, aber den AZ doch stärker beeinträchtigende fieberhafte Infekte - ambulant oder stationär - durchgemacht hatten, also nach klinischem Begriff in der R e k o n v a l e s z e n z waren, jedoch inzwischen keine organ-patholog. Veränderungen mehr aufwiesen, insbesondere bereits eine im Normbereich liegende Blut-senkung und ein unauffälliges Blutbild hatten. Die Gesamtzahl dieser Kinder betrug 23. Der Mittelwert ergab 10,64 % T_3 -Aufnahme bei einer Standardabweichung des Mittelwertes von $\pm 0,58$.

Die Gegenüberstellung dieser Gruppe der abklingenden Infekte gegen die gewonnenen Normalwerte zeigt eine statistisch abgesicherte Signifikanz. D.h. in der Rekonvaleszenzphase ergibt der Hamolsky-Test einen Wert, wie bei einer Hypothyreose. Wie bereits bei der vorhergehenden Gruppe erwähnt, ist die Interpretation dieses Ergebnisses schwierig, da wir auch in dieser Gruppe mit Verschiebungen der Bluteiweißfraktionen zu rechnen haben. Dies dürfte um so mehr der Fall sein, je eher die Bestimmungen in die direkte Rekonvaleszenzphase gelegt werden. Es wäre aber auch denkbar, daß in der postinfektiösen Erholungsphase ein echter passagerer h y p o t h y r e o t e r Funktionszustand vorliegt.

Gruppe 5. Den abklingenden und akuten schweren Infekten werden l e i c h t e r e a k u t e , meist banale fieberhafte I n f e k t e gegenübergestellt.

Es handelt sich um 7 Fälle mit einem Mittelwert von 13,73 %, der damit in den Normbereich fällt. Die Standardabweichung des Mittelwertes beträgt $\pm 0,82$. Offenbar reagiert die Schilddrüse bei leichten Infektionen nicht faßbar mit.

Gruppe 6. Hier sind 14 Kinder zusammengefaßt mit *A d i p o s i t a s* mit einem durchschnittlichen Übergewicht von 30 % über den Normwert. Der Mittelwert ergibt hier 14,64 %, die Standardabweichung des Mittelwertes beträgt $\pm 0,76$. Eine Signifikanz gegenüber dem normalen Mittelwert besteht nicht. Eine Relation zu dem nicht in allen Fällen bestimmten Grundumsatz ergab sich nicht, ebenso nicht gegenüber dem Cholesterinspiegel oder der Skelettentwicklung. Auffallend bleibt jedoch, daß die fettsüchtigen Kinder, die von einer Ausnahme abgesehen, klinisch gesund sind, d.h. unter den Begriff der exogenen Fettsucht fallen, im Hamolsky-Test Werte aufweisen, die im oberen Normbereich liegen. Man könnte eher das Gegenteil erwarten. Es könnte sein, daß beim übergewichtigen Kinde die Utilisation für Schilddrüsenhormon in der Peripherie größer ist, wie es beispielsweise auch für das Insulin angenommen wird. Andererseits könnte naturgemäß auch eine stärkere Plasmabindungsfähigkeit für das Schilddrüsenhormon zu diesen auffälligen Untersuchungsergebnissen geführt haben. Die Klärung kann aber zweifellos erst eine wesentlich größere Untersuchungsreihe bringen.

Gruppe 7. sind Kinder in der *P u b e r t ä t*. Die Bestimmungen wurden durchgeführt bei 8 Kindern (2 männl., 6 weibl.) im Alter von 12 bis 14 1/2 Jahren. Der Mittelwert liegt mit 17,37 % T_3 -Aufnahme, bei einer Standardabweichung des Mittelwertes von $\pm 1,67$ signifikant verschieden vom Normalmittelwert im Bereich der *H y p e r t h y r e o s e*. Dies Ergebnis bestätigt die häufige Beobachtung einer Pubertäts-Hyperthyreose. Bemerkenswert ist, daß die beiden Jungen ohne sichtbare Zeichen eines Pubertäts-Basedowoid's über 20 % T_3 -Aufnahme zeigten.

Gruppe 8. Hier sind 5 Kinder mit einem *M i n d e r w u c h s* mit einer Größenabweichung von durchschnittlich 11,5 % gegenüber dem Normwert erfaßt. Es sind nur Kinder berücksichtigt worden, die keinen organopathologischen Befund boten, insbesondere keine Abweichungen der Skelettentwicklung. Der Mittelwert ergibt, bei dieser allerdings sehr kleinen Zahl von Untersuchungen, 16,05 % bei einer Standardabweichung des Mittelwertes

von + 0,74 und liegt damit signifikant verschieden vom Normalmittelwert im h y p e r thyreoten Bereich. Das Ergebnis mag überraschend sein, aber ob und welche Beziehungen hier biologisch bestehen, läßt sich natürlich anhand der untersuchten T_3 -Aufnahme nicht aussagen. Immerhin wäre es denkbar, daß eine echte vermehrte Schilddrüsenhormon-Ausschüttung einen Kompensationsversuch darstellen könnte, über die Erhöhung des thyreotropen Schilddrüsenhormons in die peripheren Regulationen einzugreifen, oder aber, daß die "Hypophysenbremse" gegenüber der Schilddrüse gestört ist. Offenbar wird aber, falls es sich um eine reale vermehrte Schilddrüsenhormon-Ausschüttung beim Minderwuchs handelt, diese durch periphere Mechanismen ausgeglichen. Es resultiert hieraus keine klinische Hyperthyreose.

Gruppe 9. umfaßt Kinder mit c h r o n i s c h e n L e i d e n .

Der Mittelwert ergibt hier mit 16,24 % und einer Standardabweichung desselben von $\pm 1,02$ wiederum eine signifikante Erhöhung des Trijodthyroninspiegels gegenüber dem Mittelwert des Normalfalles. Diese Gruppe ist jedoch nicht näher zu analysieren, da es sich einmal überwiegend um Kinder im beginnenden Pubertätsalter (9-14 J.) handelt, die ja nach unseren Untersuchungen bereits einen erhöhten Hormonspiegel haben und weiterhin spielt mit großer Wahrscheinlichkeit die Art der Erkrankung mit der ihr zuzuordnenden Verschiebung der Bluteiweißzusammensetzung eine Rolle. Bei allen Kindern war die Blutsenkung deutlich erhöht gewesen, im Mittel etwa auf 15/30 mm n.w.. Klinisch bestanden allerdings nur unbedeutende Zeichen des zugrunde liegenden Leidens. Es handelte sich zweimal um eine z.Zt. erscheinungsfreie genuine Nephrose, zweimal um eine rheumatoide Arthritis, einmal um eine seit langem bestehende unklare Albuminurie, die auch stationär nicht abgeklärt werden konnte, einmal um einen Lupus erythematodes und einmal um eine Sklerodermia circumscripta. Zu diskutieren wäre, ob bei chronisch irritierenden Erkrankungen die peripheren Hormondrüsen, entsprechend dem erhöhten Ruhegrundumsatz, sich nicht in einem gesteigerten Funktionszustand befinden.

Ein bei der Zusammenstellung nicht berücksichtigtes Kind soll hier besonders erwähnt werden:

Es handelte sich um ein 7jähriges Mädchen mit einer angeborenen Nierenmißbildung (Hypoplasie), das jahrelang unauffällig gewesen war und am 6.7. mit Zeichen einer akuten Nierenentzündung in die Klinik aufgenommen wurde. Anfang August kam es zu einer ständigen Erhöhung des

Rest-N-Wertes. Am 14.8. betrug der Rest-N $316,5 \text{ mg\%}$ und die T_3 -Aufnahme $27,95 \%$, dabei war das Kind klinisch aber noch auffallend munter! Am 16.8. ging die T_3 -Aufnahme auf $25,07 \%$ und am 17.8. auf $22,29 \%$ zurück. An diesem letztgenannten Tag erst kam es zu einer akuten Verschlechterung des AZ mit Ödemeinlagerungen und Bewußtseinseintrübung, der dann am 26.8. zum Exitus letalis im Coma uraemicum führte. Man gewinnt hier den Eindruck, daß es mit Fortschreiten der Erkrankung noch zu einer Mobilisation aller Körperfunktionen gekommen ist, d.h. auch zu einer vermehrten Ausschüttung von Schilddrüsenhormon. Dem klinischen subjektiven Eindruck nach trat die Verschlechterung des Krankheitszustandes erst n a c h dem beginnenden Absinken des T_3 -Spiegels ein, bis es dann zur terminalen Erschöpfung der Körperfunktionen kam. Weitere Blutentnahmen erfolgten aus naheliegenden Gründen nicht mehr.

Gruppe 10. Es handelt sich hier um 7 klinisch gesunde N e u g e b o r e n e im Alter von 2 bis 7 Tagen, die wegen einer Hyperbilirubinämie in die Kinderklinik überwiesen wurden. Bei keinem Kind bestand eine nachweisbare Blutgruppen-Inkompatibilität. Es handelte sich um klinisch völlig unauffällige Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 3500 und 4500 g . Die Bilirubinspiegel lagen allerdings zwischen 20 und $28 \text{ mg\%}$, weshalb bei allen Kindern eine Blutaustauschtransfusion vorgenommen wurde. Klinische Besonderheiten ergaben sich im weiteren Verlauf nicht. Diese Kinder sind nur sehr bedingt als normale Neugeborene einzustufen. Der Mittelwert lag bei $21,61 \%$ T_3 -Aufnahme, sie waren also sicher h y p e r t h y r e o t. Die Standardabweichung des Mittelwertes betrug $\pm 2,92$. Das Ergebnis dieser kleinen Zahl deckt sich mit amerikanischen Untersuchungen (MARKS et al.), die bei 56 normalen Neugeborenen zwischen dem 3. und 9. Tag eine T_3 -Aufnahme von $19,8 \%$ ($\pm 0,5$) fanden. Die gleichen Autoren haben in den ersten Lebenswochen ein Absinken der T_3 -Aufnahme festgestellt, die dann bei normal geborenen Kindern von der 6. - 9. Lebenswoche an einen "normalen" Mittelwert von $13,2 \%$ ($\pm 0,8$) erreicht. Bei frühgeborenen Kindern liegen die Werte nicht nur höher, sondern bleiben auch wesentlich länger im hyperthyreoten Bereich. Es ist möglich, daß Neugeborene infolge des Stress-Zustandes unter der Geburt einen hohen T_3 -Spiegel haben. Möglich wäre aber auch eine T_3 -Erhöhung infolge eines Rückstaus durch die physiologische Ausscheidungsstörung der Leber-Galle, die wir als Unreife dieses Organs in den ersten Lebenswochen kennen. Ferner kann naturgemäß auch eine Änderung der Membranfunktion bzw. des Erythrozytenstoffwechsels zu einer derartig erhöhten T_3 -Aufnahme durch die roten Blutzellen führen.

Gruppe 11. Es handelt sich hier ebenfalls um Neugeborene im Alter von 1 bis 5 Tagen, allerdings nur um 4 Kinder, die ebenfalls mit einer Hyperbilirubinämie eingewiesen wurden, die aber ausnahmslos schwer geschädigt waren (Erythroblastosen, z.T. mit Hydrops), von denen eines am Ende der Austauschtransfusion verstarb. Die Bilirubinspiegel lagen sämtlich unter 22 mg%. Der Mittelwert der T_3 -Aufnahme dieser Kinder lag signifikant gegenüber dem Normalwert im hypothyreoten Bereich und betrug 9,0%. Standardabweichung des Mittelwertes $\pm 0,94$.

Es liegt bei diesem Ergebnis die Interpretation nahe, daß es bei diesen schwerstkranken Neugeborenen, wie schon an einem Einzelfall beobachtet, zu einem präterminalen Erlöschen der Körperfunktionen kommt. Andererseits könnte die Erhöhung von Bilirubin im Serum zu einer Änderung der Membranfunktion der Erythrozyten gegenüber dem Trijodthyronin geführt haben.

Gruppe 12. Es handelt sich hier lediglich um 5 Kinder mit angeborenen Herzfehlern, kardial kompensiert, mit verschiedenartigen Fehlbildungen am Herzen im Alter von 4,7 und 12 Jahren, die jedoch aus der Reihe der sog. Normalfälle herausgenommen wurden. Der Mittelwert liegt mit 11,59 % ($\pm 2,48$) im Bereich des Euthyreoten und zeigt keine Signifikanz der Mittelwertdifferenzen gegen den Normalwert.

Gruppe 13. sind 6 Kinder mit chronischen Hepatopathien, a.h. Zustand nach Hepatitis epidemica (in einem Falle handelte es sich um eine sichere Cirrhose, klinisch aber noch vollkommen kompensiert), bei denen von der eben erwähnten Ausnahme abgesehen, die Serumlabilitätsproben bzw. Elektrophoresewerte noch eben im Normbereich oder aber an der unteren Grenze zum Pathologischen lagen. Der Mittelwert liegt mit 11,81 % ($\pm 1,29$) im Bereich der Euthyreose.

Auffallend ist hier der Gegensatz zur Gruppe 9 (chron. Kranke anderer Genese). Es wäre einmal denkbar, daß infolge der elektrophoretisch nachweisbaren Eiweißverschiebung mit Erhöhung der γ -Globuline - das Trijodthyronin wird locker gebunden mit der Inter- α -Fraktion transportiert - ein methodischer Fehler entsteht, oder sich die Bindungskapazität ändert. Zum anderen ist es bei chronischen Leberkrankheiten möglich, daß keine Schilddrüsen-Reaktion eintritt.

Da von besonderem Interesse, sollen folgende Beobachtungen gesondert erwähnt werden:

Ein 7 1/2-jähriges Mädchen litt seit 4 Wochen an einer akut aufgetretenen erheblichen Alopecie, ohne daß klinisch irgendwelche Abweichungen bestanden. Eine diagnostische Abklärung gelang nicht. Die T₄-Aufnahme betrug nur 7,2 %. Die wie üblich durchgeführte Doppelbestimmung ergab gleiche Werte und auch alle anderen im gleichen Arbeitsgang vorgenommenen Bestimmungen zeigten exakte Ergebnisse, so daß dieser sehr niedrige Wert als gesichert gelten kann. Eine spätere Kontrolle konnte aus äußeren Gründen leider nicht durchgeführt werden. Die Alopecie klang, wohl spontan, in einigen Wochen wieder ab.

Ferner darf als Einzelergebnis eine 25-jährige Gravide, Mens VI/VII Erwähnung finden, bei der sich ein Wert von 8,35 % fand, ohne daß klinisch Besonderheiten, insbesondere Zeichen einer Hypothyreose, bestanden. Dieser hypothyreote Wert deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren (MITCHELL, HAMOLSKY et. al.), die an größeren Untersuchungsreihen bei Graviden einen erniedrigten Trijodthyronin-Spiegel im Blut fanden.

Bei einem ausgesprochenen Hochwuchs (7 Jahre alt, +18 cm, klinisch o.B.) hatten wir nur einmal Gelegenheit, eine Blutbestimmung durchzuführen, die einen Normwert von 12,66 % ergab.

Zuletzt noch eine ebenfalls bei der Zusammenstellung nicht berücksichtigte Beobachtung:

Es handelte sich um einen damals 3-jährigen Jungen mit einem erheblichen geistigen Entwicklungsrückstand. Klinische Zeichen eines Myxoedems bestanden nicht. Die frühkindliche Anamnese und das pathologisch veränderte EEG ließen an eine inapparent durchgemachte Encephalitis denken. Im Alter von 3 Jahren konnte der Junge noch nicht sprechen bei altersentsprechendem Sprachverständnis, sein Verhalten war ängstlich und still. Auffallend war das sehr große Schlafbedürfnis des Kindes von 15 bis 17 Stunden täglich und daß er in der übrigen Zeit auch noch einen müden, matten Eindruck machte. Bei den üblichen Untersuchungen war, abgesehen vom EEG, auch klinisch kein abweichender Befund zu erheben. Überraschenderweise fand sich bei unserem Schilddrüsentest ein stark erhöhter Hormonspiegel von 24,85 % (Doppelbestimmung mit 24,8 und 24,9)! Auch das hier bestimmte PBJ und TBJ waren einwandfrei erhöht. Nach etwa einjähriger Beobachtungszeit mit Thybon-Medikation schlug die Verhaltensweise

des Jungen in wenigen Wochen in das Gegenteil um, so daß er heute altersentsprechend sogar sehr wenig schläft und motorische Unruhe zeigt. Die geistige Entwicklung hat in wenigen Monaten einen erheblichen Fortschritt gezeigt. Das PBJ und BEJ waren zuletzt zwar immer noch erhöht, aber deutlich niedriger, als zuvor. Der Erythrozyten-Absorptionstest konnte jetzt leider aus äußeren Gründen nicht wiederholt werden. Es handelt sich bei dem Jungen entweder um eine diencephal bedingte Hormonverwertungsstörung oder um einen kompensatorisch erhöhten Plasma-Thyreoidinspiegel bei Zustand nach Encephalitis. Den Mechanismus können wir z.Zt. noch nicht erklären.

D i s k u s s i o n :

In unseren Untersuchungen hat sich gezeigt, daß sich die angewandte Methode nach HAMOLSKY als Schilddrüsenfunktionstest im Kindesalter eignet. Die Bestimmungen sind relativ einfach durchzuführen und haben einen Aussagewert, der in die sogenannte "zentrale 68%-Breite" fällt. Ausserdem werden die Kinder keiner Strahlenbelastung durch radioaktive Substanzen ausgesetzt. Darüber hinaus kann diesem Test eine entscheidende Bedeutung dann zukommen, wenn der Patient vor einer Radioisotopenuntersuchung Medikamente erhalten hat, die die Ergebnisse beeinflussen können. Ein wesentlicher Vorteil ist, daß der Test den Patienten nur mit einer einmaligen Blutentnahme belastet und beliebig oft ohne jede Strahlenbelastung wiederholt werden kann. Berücksichtigen muß man, daß sich die Streuungsbereiche teilweise so überschneiden können, daß die Routineuntersuchung eine Diagnose manchmal nur in Übereinstimmung mit den klinischen Daten erlaubt.

Die hier für das Kindesalter als normal gefundenen Werte ($11,0-15,8\%$ $\bar{x} = 13,39,7$) stehen ungefähr im Einklang mit den bisher bestimmten Erwachsenenwerten (Frauen: $11,0-17,0$ $\bar{x} = 13,97$, Männer: $11,8-19,0$ $\bar{x} = 15,27$). Übereinstimmende Werte ergaben sich auch für junge Säuglinge (MARKS, WOLFSON and KLEIN).

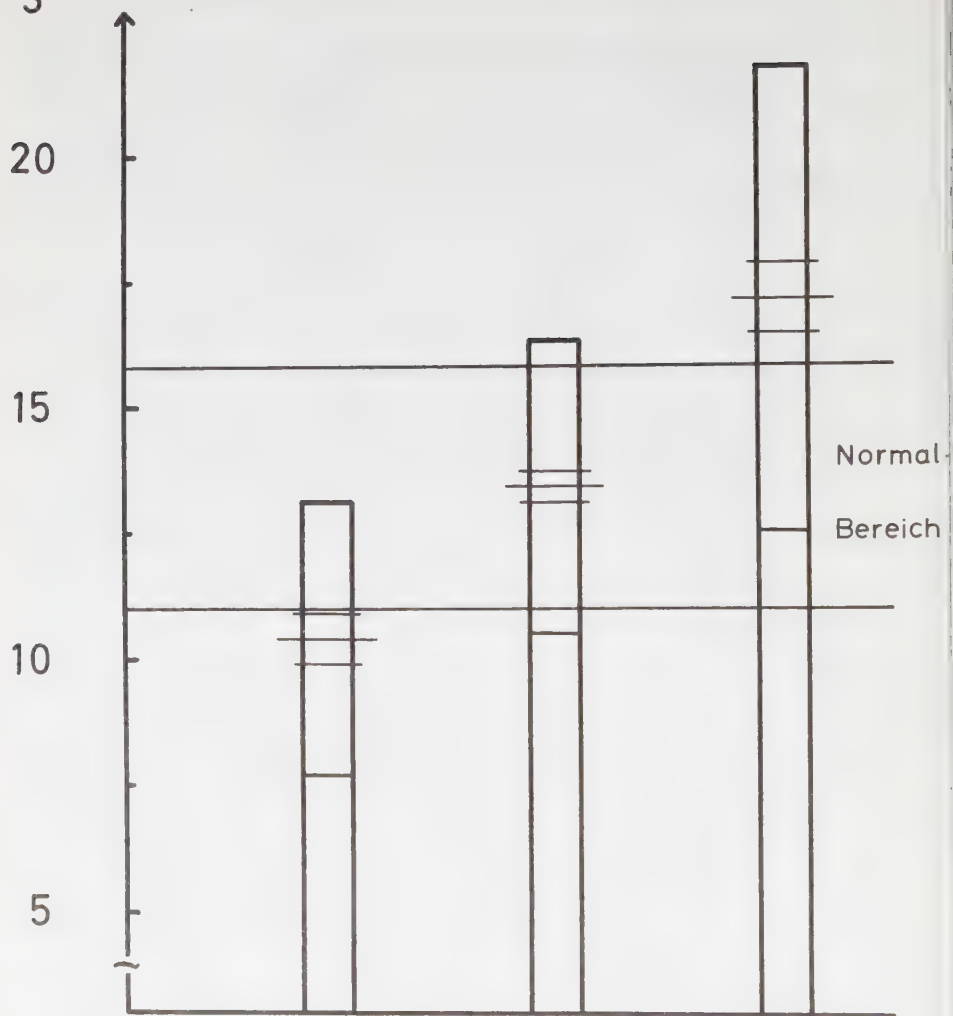
Die Aufteilung der untersuchten Kinder nach klinisch unterschiedlichen Diagnosen war nicht vorher geplant und hat sich erst im Verlaufe der Untersuchungen ergeben. Akut schwerkranke Kinder z.B. zeigten einen nach unseren Bestimmungen im hyperthyreoten Bereich liegenden Wert von T_3 -Absorption durch die Erythrozyten. Ob bei akut kranken Kindern ein echter hyperthyreoter Funktionszustand im Sinne eines Stress vorliegt, oder ob hier die Verschiebung der Plasmaproteine mit ihrer Veränderung der Bindungskapazität nur einen scheinbar erhöhten Schilddrüsen-Hormonspiegel ergibt, können erst vergleichende Untersuchungsreihen klären. In der

Rekonvaleszenzphase ergaben unsere Untersuchungen einen Wert, der einem h y p o thyreoten Funktionszustand entsprach. Auch hier bleibt offen, ob es sich um eine Veränderung der Bindungskapazität handelt, oder aber ob ein echter hypothyreoter Funktionszustand vorliegt. Solch ein hypothyreoter Zustand könnte entweder als "Erschöpfungsphase" der Schilddrüse oder aber als ökonomische "Einsparungsphase" gedeutet werden. Daß in der Neugeborenen-Periode und der Pubertät ein hyperthyreoter Zustand vorhanden ist - wir haben allerdings aus äußeren Gründen nur Neugeborene untersuchen können, die eine Hyperbilirubinämie hatten - verwundert nicht weiter, da sich in diesen Perioden die Hypophyse sicher in einem erhöhten Funktionszustand befindet. Bemerkenswert ist der eindeutig erhöhte Trijothyronin-Blutspiegel bei 5 klinisch sonst gesunden Kindern mit Minderwuchs. Die übrigen gefundenen Mittelwerte sind bei den einzelnen Gruppen diskutiert. Erst weitere Untersuchungen werden Besonderheiten verschiedener Krankheiten bzw. Zustände aufdecken können, die sich hier nur vermuten lassen.

Zusammenfassung aller Ergebnisse.

Gruppe:	Beobachtungs- gruppe	N Anzahl	$\bar{x}$ Mittelwert T ₃ -Aufnahme	Funktions- zustand d. Schilddr.	s- x Standardabw. d. Mittelwerte
1	Normalfälle	50	13,37	Normal- bereich: 11,0-15,8%	+ 0,34
2	klinisch an sich gesund	14	13,11	e u - thyreot	+ 1,01
3	akute s c h w e - r e Infekte	11	17,05	h y p e r - thyreot	+ 1,08
4	abkling. In- fekte	23	10,64	h y p o - thyreot	+ 0,56
5	akute leichte- re Infekte	7	13,73	e u - thyreot	+ 0,82
6	Adipositas	14	14,64	e u - thyreot	+ 0,76
7	Pubertät	8	17,37	h y p e r - thyreot	+ 1,67
8	Minderwuchs	5	16,05	h y p e r - thyreot	+ 0,74
9	chron. Krht. ohne klin. Zeichen	7	16,24	h y p e r - thyreot	+ 1,02
10	"gesunde" Neuge- borene mit Hyper- bilirubinämie	7	21,61	h y p e r - thyreot	+ 2,92
11	Erythroblasten	4	9,03	h y p o - thyreot	+ 0,94
12	angeb. Herzfehl.	3	11,59	e u - thyreot	+ 2,48
13	Hepatopathien	6	11,81	e u - thyreot	+ 1,29
GESAMT		159	13,90 %	--	+ 0,33

%T₃-Aufnahme



	"hypothyreot"	"euthyreot"	"hyperthyreot"
N =	27	94	38
t =	5,1	—	4,6
n =	119	—	130
P =	< 0,001	—	< 0,001

Erläuterungen zur Tabelle.

Die Darstellung zeigt die Mittelwerte $\bar{x}$ der drei gefundenen Funktionszustände, sowie den Bereich der jeweiligen Standardabweichung $\pm s$ und die dazugehörige Standardabweichung des Mittelwertes $\pm s_{\bar{x}}$.

Ferner ist eingetragen der euthyreote Normalbereich wie er anhand der Verteilung der klinischen Normalfälle festgelegt wurde.

Hypothyreoter Bereich $\bar{x} = 10,40$ $s = \pm 2,65$ $s_{\bar{x}} = \pm 0,51$

Euthyreoter Bereich $\bar{x} = 13,39$ $s = \pm 2,86$ $s_{\bar{x}} = \pm 0,295$

Hyperthyreoter Bereich $\bar{x} = 17,05$ $s = \pm 4,6$ $s_{\bar{x}} = \pm 0,728$

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALBRIGHT, E.C., F.C. LARSON and W.P. DEISS: J. Clin. Invest. 34, 44 (1955)
2. ALBUQUERQUE, de D.: zit. Z. Kinderheilk. 64, 37 (1958)
3. BÖRNER, W.: Die med. Welt 24, 1350-1354 (1962)
4. CLAYTON, G.W. et al.: J. Pediatr. 52, 129-38 (1958)
5. COLOMBO, G. et al.: zit. Z. Kinderheilk. 74, 164 (1960)
6. COURVOISIER, B. et al.: Schweiz.med.Wschr. 89, 975-80 (1959)
7. CRIGLER, J.F., J. HERTZ and M.W. HAMOLSKY: J.Dis.Child. 98, 665 (1959)
8. CRISPELL, K.R., S. KAHANA and H. HYER: J. Clin. Invest. 35, 421 (1956)
9. CRISPELL, K.R. and J. COLEMAN: J. Clin. Invest. 35, 475 (1956)
10. CRISPELL, K.R. J. COLEMAN and H. HYER: J. Clin. Endocrinol. a. Metab. 17, 1305 (1957)
11. DANOWSKY, T.S., S. Y. JOHNSTON, W.C. PRICE, M. McKELVEY, S.S. STEVENSON and E.R. McCLUSKEY: Pediatrics 7, 240 (1951)
12. DEISS, W.P., E.C. ALBRIGHT and F.C. LARSON: J. Clin. Invest. 31, 1009 (1952)
13. DEISS, W.P., E.C. ALBRIGHT and F.C. LARSON: Proc.Soc.Exper.Biol. and Med. 84, 513 (1953)
14. DOWLING, J.T., N. FREINKEL and S.H. INGBAR: J. Clin. Invest.: 35, 1263 (1956)
15. FREINKEL, N., J.T. DOWLING and S.H. INGBAR: J. Clin. Invest 34, 1698 (1955)
16. HADDAD, H.M.: Pediatrics 57, 391-96 (1960)
17. HAMOLSKY, M.W., M. STEIN and A.S. FREEDBERG: J. Clin. Endocrinol. 17, 33-44 (1957)
18. HAMOLSKY, M.W., A. GOLODETZ and A.S. FREEDBERG: J.Clin.Endocrinol. 19, 103 (1959)
19. HARNACK, v.G.A.: Arch. Kinderheilk. 164, 1 (1961)
20. HILLMANN, G.: Biosynthese und Stoffwechselwirkung der Childdrüsenhormone. Stuttgart: Thieme 1961
21. HLAD, C.J., M. ERWIN and H. ELRICK: Nuclear Med. 38 (1959)
22. HOFFMANN-CREDNER, D.: Atompraxis 7, 239-45 (1957)
23. HOFFMANN-CREDNER, D.: Wien.klin.Wschr. 140 (1956)
24. HOFFMANN-CREDNER, D.: Klin.Wschr. 37/2, 121 (1957)
25. HOPPE-SEYLER-TIERFELDER: Handb. d. physiol. u. pathol.-chem. Analyse, Springer Verlag (1960), Bd. 1 u. 2
26. HORST, W. und H. ROSLER: Klin. Wschr. 31, 18 (1957)
27. HORST, W. und G.-A. v. HARNACK: Dtsch. med. Wschr. 78, 1259 (1953)
28. HORST, W., I. PETERSEN, K. TILLEMAN u. L. ZUKSCHWERDT: Dtsch. med. Wschr. 85, 711 (1960)

29. JACKSON,A.S.: J.Amer.med.Assoc. 165, 121-24 (1957)
30. KLEIN,E.: Biochem. Zschr. 326, 9-13 (1954)
31. KOONS,C.R.: J. Nuclear Med. 37 (1959)
32. KUNSTADTER,R.H. et al.: J.Dis.Child. 94, 682-90 (1957)
33. KURLAND,G.S., A. GOLODETZ, M.W. HAMOLSKY and A.S. FREEDBERG:
J.Clin.Endocrinol. and Metab. 19, 92 (1959)
34. MAGGIORE,U. della, et al.: zit. Z. Kinderheilk. 63, 303 (1958)
35. MARKS,J., J. WOLFSON and R. KLEIN: J. Pediatrics 58, 32-36 (1961)
36. MEADE,R.C.: J. Clin. Endocrinol. 20, 480 (1960)
37. MIDDELWORTH, van L.: Amer.J.Dis.Child. 88, 439 (1954)
38. MITCHELL,M.L.: J.Clin. Endocrinol. 18, 1437 (1958)
39. MONCKEBERG,F. et al.: Rev. chil. Pediatr. 28 (1957)
zit. Z. Kinderheilk. 66, 163 (1958)
40. ROBBINS,J. and J.E. RALL: J.Clin.Invest. 34, 1324 (1955)
41. ROBBINS,L.: J.Clin.Endocrinol. 19, 1292 (1959)
42. ROCHE,J. et R. MICHEL: Ergebn. Physiol. 50, 122-58 (1959)
43. STANBURY,J.B., A.A. KASSENAAAR, J.W.A. MEIJER and J.J. TERRPSTRA:
J.Clin.Endocrinol. 15, 1216 (1955)
44. STERLING,K.: Clin. Res. 7, 242 (1959)
45. STERLING,K., J.C. LASHOF and E.B. MAN: J.Clin.Invest. 33, 1031 (1954)
46. URELES,A.L. and M. MURRAY: J. Lab. and Clin.Med. 54, 178 (1959)
47. VALLEDOR,T. et al.: zit. Z. Kinderheilk. 74, 278 (1960)
48. WERNER,S.C. et al.: J.Clin.Endocrinol. 17, 817-31 (1957)

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K. Oeff, Leiter der Nuklearmedizinischen
Abteilung der Medizinischen Universitätskliniken der Freien Univer-
sität Berlin, danke ich herzlich für die Anregungen und wissenschaft-
lichen Beratungen.

Lebenslauf

Am 12. August 1923 wurde ich als Sohn des Versicherungs-Kaufmanns Walter Scholla und seiner Ehefrau Gertraud, geb. Parlo, in Berlin geboren. Von 1929 - 1933 besuchte ich die 5. Grundschule in Berlin-Steglitz, von 1933 bis 1941 das staatliche Arndt-Gymnasium in Berlin-Dahlem, wo ich 1941 das Abitur bestand.

Von 1941 - 1945 war ich bei der damaligen Luftwaffe als Soldat und bis 1946 in amerikanischer Gefangenschaft. Nach einem Kriegsesemester 1944 in Berlin, setzte ich im Wintersemester 1946 mein Medizin-Studium an der Humboldt-Universität in Berlin fort und legte an derselben Universität 1952 mein medizinisches Staatsexamen ab. Eine 1949/50 begonnene und im experimentellen Teil auch abgeschlossene Dissertation über "artfizielle Pleuraverklebung für diagnostische und therapeutische Eingriffe" konnte ich seinerzeit nicht zu Ende führen, da ich nebenberuflich tätig war.

1953 arbeitete ich zunächst als Pflichtassistent an der Universitäts-Nerven-klinik der Freien Universität Berlin, dann im patholog. Institut des Krankenhauses Neukölln und schließlich an der Universitäts-Kinderklinik der FU, dem Kaiserin Auguste Victoria Haus, wo ich noch heute, 1963, als Assistenz-Arzt tätig bin. Meine Tätigkeit in diesem Hause wurde lediglich 1959/60 unterbrochen, als ich mein sog. "Inneres Jahr" im Martin-Luther-Krankenhaus in Berlin-Grunewald ableistete.

1961 erhielt ich meine Anerkennung als Facharzt für Kinderkrankheiten. Die vorliegende Arbeit entstand 1961.

